Aus dem pathologischen Institut zu Bonn.

1883

Lane Medical Library

Ueber

Hämoglobinurie.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

bei der

medicinischen Facultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

vorgelegt und mit den beigefügten Thesen vertheidigt

am 21. Juli 1883, Vormittags 12 Uhr,

von

Max Forsbach,
pract. Arzt.

Bonn,

Universitäts-Buchdruckerei von Carl Georgi.

1883.

Die Ausscheidung des Eiweisses in den Nieren geschieht durch die Glomeruli, wie das für alle Fälle von Nierenentzündungen, in denen nicht sehr hochgradige Epithelveränderungen vorliegen, jetzt ziemlich allgemein anerkannt wird. Auch für die Hämoglobinurie haben Ribbert[1]), Bridges Adams[2]) u. A. den Ort der Transsudation in die Malpighi'schen Körperchen verlegt. Diese Annahme war von vornherein wahrscheinlich, da das Hämoglobin seiner grösseren Menge nach ja auch einen Eiweisskörper repräsentirt, dem allerdings noch ein Farbstoff anhängt. Nun wissen wir aber, dass Farbstoffe (Carmin, indigschwefelsaures Natron) durch die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen secernirt werden, und auch für das Hämoglobin hat man den gleichen Ort der Secretion in Anspruch genommen. Die jüngste Arbeit über diesen Gegenstand, die von Lebedeff[3]), beschäftigt sich ausführlich mit den Veränderungen, welche die Epithelien der Niere durch die Hämoglobinausscheidung erleiden und er glaubt, dass bei dieser die Glomeruli nur wenig betheiligt seien.

Die Hämoglobinurie, welche auf sehr verschiedene Weise hervorgerufen werden kann, wurde von Lebedeff erzeugt durch Einverleibung von chlorsaurem Natron, Jod und Glycerin, die Befunde waren in allen Fällen im Ganzen dieselben.

---

1) H. Ribbert, Nephritis und Albuminurie. Bonn 1881.

2) H. Bridges Adams, Haemoglobinausscheidung in der Niere. Leipzig 1880.

3) Zur Kenntniss der feineren Veränderungen der Nieren bei Haemoglobinausscheidung. Virchow's Archiv Bd. 91. S. 267.

Durch Herrn Dr. Ribbert wurde ich veranlasst, diese experimentell erzeugte Hämoglobinurie näher zu prüfen, da verschiedene, gelegentlich gemachte Beobachtungen ihn nicht von der Richtigkeit der von Lebedeff in seiner Arbeit vertretenen Ansicht überzeugen konnten.

Bevor ich zur Schilderung meiner Resultate übergehe will ich die Beobachtungen, welche der obengenannte Autor gemacht hat, in Kürze wiedergeben.

Lebedeff wandte zur Untersuchung verschiedene Methoden an. Er kochte die Nieren, härtete sie in Alkohol, Müller'scher Flüssigkeit und einer 5 procentigen Lösung von Ammonium bichromicum, besonders benutzte er aber die Osmiumsäure. Er fand das Hämoglobin immer in den Harnkanälchen, sowohl in den gewundenen, als auch in den geraden, wenn auch in ersteren häufiger, dagegen nur in geringer Menge in den Kapseln der Glomeruli. Diese sah er meistens von den Glomerulis vollständig ausgefüllt, bisweilen beobachtete er aber auch zwischen der Kapsel und den Schlingen einen schmalen, seltener einen breiten, feinkörnigen, geronnenen, halbmondförmigen Saum, der mit zahlreichen hellen Vacuolen durchsetzt war. Diese Beobachtung machte er an Präparaten aus Osmiumsäure. An gekochten Präparaten waren die Ausscheidungen in den Kapseln im Allgemeinen stärker, bei anderen Versuchen dagegen umschlossen die Kapseln die Glomeruli ziemlich dicht, und nur einzelne enthielten eine sehr geringe Ausscheidung von einer hyalinen oder feinkörnigen Substanz. Das Epithel der Kapseln und Glomeruli war in einigen Fällen etwas geschwellt, jedoch auch so wurden dieselben von den Kapseln fest umschlossen, in anderen Fällen zeigten die Epithelzellen keine deutlichen Veränderungen.

Was die Farbe der von ihm in den Kapseln gefundenen Ausscheidungsmasse anbelangt, so war diese an Präparaten aus Osmiumsäure ohne deutliche Färbung, während an gekochten Objecten sich halbmondförmige Ausscheidungen von blass-bräunlichem Farbenton zeigten.

An Präparaten aus Müller'scher Flüssigkeit waren in einzelnen Kapseln Gerinnungen, während sie in den meisten fehlten. Bei einer geringen Anzahl von Kapseln bemerkte Lebedeff an einem Präparate aus Osmiumsäure in dem intrakapsulären Raume auch einzelne abgelöste Epithelien; seltener fand er eine grössere Anhäufung von Zellen, von denen einige das Bild des feinkörnigen Zerfalles darboten. Einzelne dieser Zellen, welche noch an der Knäueloberfläche sassen, zeigten auch Vacuolenbildung. Die Gefässschlingen der Glomeruli waren theils mässig, theils wenig mit Blut gefüllt.

An Präparaten aus Ammonium bichromicum war, neben geringer Ausscheidung in einzelnen Kapseln, von feinkörniger Masse oder von homogenen blassen Kugeln, die Vacuolenbildung im Knäuelepithel stärker ausgeprägt, als an Präparaten aus Osmiumsäure. Da in einigen Präparaten aus Müller'scher Flüssigkeit die Kapseln die Glomeruli ganz dicht umschlossen und keine Ausscheidung enthielten, erklärte sich Lebedeff dieses Bild durch den erhöhten Druck, welchen die von kapillaren Blutungen durchsetzte Zwischensubstanz auf die Glomeruli ausübe.

In einigen Kapseln bemerkte er geringe Ausscheidungen von homogenen Massen, in Form von Netzen oder ganz feinen Streifen, in anderen sah er wieder homogene Kugeln. War an gekochten Nieren nur geronnene Masse in den Kapseln vorhanden, so blieb oft noch ein heller Saum zwischen der Kapsel und dem Kapillarknäuel. Einige Gefässschlingen der Glomeruli fand er prall mit feinkörniger, röthlichgelber Masse angefüllt. Solche Exsudatbildungen hat Lebedeff bei geeigneter Behandlung, wenigstens in allen schweren Fällen, nie vermisst.

Was die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen und die Veränderungen derselben, wie sie Lebedeff bei seinen Versuchen sah, anbetrifft, so waren dieselben sehr mannigfaltiger Art. Er fand dieselben gequollen, so dass sie das Lumen der Kanälchen verengten, ausserdem waren

sie überall stark körnig, jedoch nur stellenweise mit Fetttröpfchen besetzt; die Strichelung war meist nur noch andeutungsweise erhalten. An vielen weniger veränderten Kanälchen zeigte sich an der das Lumen begrenzenden Seite ein etwas dunklerer, anscheinend homogener und etwas glänzender Saum, der fast überall die gleiche Breite besass und gegen das Lumen durch eine ziemlich glatte Linie begrenzt war. In einigen Kanälchen besass dieser Saum eine feine Strichelung, welche an diejenige der Darmepithelien erinnerte. Diese Strichelung war an Präparaten, welche mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt waren, viel deutlicher als an ungefärbten. In mehreren Kanälchen erschien der Saum mehrfach durchbrochen, die Zellen enthielten zum Theil hellere, vacuolenartige Hohlräume, die Kerne waren deutlich zu sehen. Die Ausfüllungsmasse mancher Kanälchen schien mit dem inneren Saume ganz verschmolzen, an anderen Stellen zeigte dieselbe aber eine scharfe Abgrenzung; hier und da traten aus der Oberfläche der Zellen blasse Tröpfchen hervor, welche durch ihr Zusammenfliessen homogene, mit hellen Vacuolen durchsetzte Gerinnsel bildeten. Wo an anderen Stellen die ganze Ausfüllungsmasse netzförmig war, hingen die feinsten Maschen an der Peripherie mit dem Zellensaume innig zusammen.

Die Alteration des Epithels der gewundenen Kanälchen war sehr verschieden, während dasselbe bei den einen wenig verändert erschien und eine deutliche Strichelung besass, war dasselbe bei den anderen oft theilweise zerfallen und ohne Kerne. In einzelnen Kanälchen waren grosse helle Epithelien, mit grossen Kernen und 1—2 Kernkörperchen; diese Zellen schienen neu gebildet zu sein.

An Präparaten aus Müller'scher Flüssigkeit war der homogene Saum der Zellen, als solcher, weniger deutlich, und diese selbst zeigten sich im Allgemeinen stärker körnig.

Die Epithelien gekochter Präparate waren gequollen und ziemlich homogen, mit nur stellenweise sichtbarer, undeutlicher Strichelung versehen.

Bei anderen Versuchen fand Lebedeff das Epithel niedriger, vacuolenartig und meistens deutlich gestrichelt, jedoch fehlte in einigen Kanälchen der homogene Saum, während es an anderen Stellen den Anschein hatte, als ob nicht nur die innere homogene Schicht, sondern auch der übrige Theil der Zelle, nebst Kern, verloren gegangen, und nur der unterste Theil derselben, mit undeutlicher Strichelung, noch an der Wand des Kanälchens zurückgeblieben wäre. Bisweilen bot das Epithel die Form eines helleren körnigen Streifens dar, ohne Kerne und Zellengrenze. Lebedeff beobachtete auch Zellen mit deutlicher Zerklüftung in Stäbchen, oder Gruppen von solchen, wo solche vorhanden waren, zeigte sich an dem homogenen Saum der Zerfall in Stäbchen ebenfalls deutlich, so dass es schien, als sei die Kittsubstanz, welche die Stäbchen vereinigt, gelockert worden. Wo das Epithel der gewundenen Kanälchen sich stark alterirt zeigte, waren die Zellen grobkörnig und enthielten zuweilen kleine schwarze Fetttröpfchen, während die Stäbchen nur an einzelnen Stellen zu sehen waren. An Präparaten aus Ammonium bichromicum fiel die Strichelung des Epithels weniger in die Augen als an Osmiumpräparaten, dagegen zeigten Präparate aus Müller'scher Flüssigkeit eine ausserordentlich starke Strichelung des Epithels, jedoch hatte dieses vielfach die homogene Schicht verloren, an einigen Stellen war die Epithelschicht von der Membran des Kanälchens abgelöst und lag in dessen Centrum, an anderen schienen die an der Spitze geschwollenen Epithelien weit in das breite Kanälchenlumen hineinzuragen. Weitere Präparate liessen stark geschwellte Epithelzellen ohne homogene Schicht und Strichelung, von einer Menge kleiner Vacuolen durchsetzt, erkennen.

Lebedeff ist der Ansicht, dass die Anfänge der Inhaltsmassen der gewundenen Harnkanälchen aus den kleinen, blassen Tröpfchen hervorgingen, welche sich an der Oberfläche der Epithelien befanden und aus denselben hervor-

zutreten schienen. Das directe Hervortreten der gerinnbaren Substanz aus den Zellen, welches er beobachtet hat, glaubt er in Zusammenhang bringen zu dürfen mit der eigenthümlichen Stichelung des inneren Saumes der Zellen, die er an einigen Präparaten gefunden hat; ferner meint er, dass diese Stichelung des Saumes möglicherweise auch bei der Resorption, wenn eine solche überhaupt stattfände, eine Rolle spielen könnte. Das Epithel derjenigen Kanälchen, welches keine Stäbchenstructur besass, war sehr wenig verändert, öfters zeigte es sich zwar durch den Druck des Inhaltes des Kanälchens abgeplattet, ohne jedoch mit ihm je in innige Verbindung zu treten. An den Stellen aber, an welchen Ausläufer von den ausfüllenden Cylindern bis zwischen die Epithelzellen gingen, waren letztere stark alterirt und meistens ohne Strichelung.

Die Vacuolenbildung, welche er bei seinen Versuchen in den Zellen beobachtet hat, scheint ihm unzweifelhaft auf einer Quellung des Zellkörpers und vermehrter Aufnahme einer flüssigen Substanz zu beruhen, welche bei der Einwirkung erhärtender Flüssigkeiten sich in Form heller Lücken im Protoplasma präsentirt. Die Zellkerne sah er bald in den Vacuolen, bald in dem noch erhaltenen peripherischen Theile der Zellen, bisweilen auch im Lumen der Kanälchen liegen. Die oben angeführte Zerstörung der Epithelzellen selbst durch die in denselben angehäufte Eiweisssubstanz schien ihm aber nur bei besonders intensiver Einwirkung vor sich zu gehen. Die Beobachtungen, die er an anderen Präparaten machte, liessen ihn ferner vermuthen, dass die Absonderung der Eiweisssubstanz auch mit Erhaltung der Zelle stattfinden könne und zwar durch den Saum der Zelle hindurch. Bei einigen Untersuchungen fand Lebedeff in der Mehrzahl der gewundenen Kanälchen die epitheliale Schicht oft bis an die Membrana propria von der Vacuolenbildung eingenommen. Die Vacuolen waren meist in der Mitte der Zellschicht am grössten, nach der Peripherie hin wurden sie allmälig kleiner,

während die Substanz der Zellen im Allgemeinen auf ein sehr feines Netzwerk zwischen den Vacuolen reducirt war. In einigen Fällen enthielt die ausserordentlich stark vacuolär veränderte Epithelschicht in den meisten gewundenen Kanälchen ein gelbbräunliches Pigment.

An den Osmiumpräparaten trat die Vacuolenbildung in den Harnkanälchenepithelien stärker hervor, so dass an mehreren Stellen die ganze Epithelschicht in ein sehr feines Netzwerk umgewandelt zu sein schien, und daher auch die Strichelung nur an sehr wenigen Stellen zu sehen war, weil die durch die Vacuolenbildung angeschwollenen Zellen ihre Stichelung zum grössten Theil verloren hatten. In Kanälchen mit geringer Veränderung, in welchen die Vacuolen noch sehr klein und die Epithelien noch nicht durch dieselben zerstört waren, markirte sich die Grenze zwischen der Epithelschicht und dem gleichfalls mit einem feinen Netze ausgefüllten Lumen sehr deutlich.

Der verschieden grosse Reichthum der Harnkanälchen an glänzenden homogenen Kugeln scheint Lebedeff abhängig zu sein von der mehr oder weniger schweren Vergiftung und der dadurch bedingten Alteration der Epithelien, denn er vermag die an diesen von ihm gefundenen Veränderungen nicht anders zu deuten, als durch Betheiligung an der Ausscheidung bedingt.

Die Strichelung des homogenen Saumes, von welcher oben die Rede war, vermochte er nur an Präparaten vom Hunde, die mit Osmiumsäure behandelt worden waren, wahrzunehmen.

Aus der weitverbreiteten und gleichartigen Veränderung der Epithelien in den gewundenen Kanälchen, selbst bei sehr acutem Verlauf, zieht er den Schluss, dass ein grosser, ja vielleicht der grösste Theil der Eiweisssubstanz von den Zellen dieser Kanälchen abgesondert werde.

Die Ausscheidungsmasse in den Harnkanälchen selbst fand er in verschiedenen Formen vor; am häufigsten sah er dieselbe netzförmige Figuren darstellend, aus dünnen,

homogenen Fasern, mit bald feineren, bald gröberen Maschen, von blassem, seltener braunem Farbenton; die feinsten Maschen hingen an der Peripherie innig mit dem Zellensaum zusammen. Diese netzförmige Ausfüllungsmasse sah er ausschliesslich in den gewundenen Kanälchen und zwar in schweren Fällen gleichmässig in der ganzen Rinde. Er ist der Meinung, dass dieselbe aus kleinen, blassen Tröpfchen entstehe, die er an der Oberfläche der Epithelien fand, wenn diese confluirten. Den Umstand, dass die Maschen des Netzwerkes in nächster Nähe der Zellen am feinsten waren und in der Mitte des Lumens gröber, glaubt er darin begründet, dass die gerinnbare Substanz an der Oberfläche der Zellen weniger concentrirt sei.

An Präparaten aus Müller'scher Flüssigkeit und Alkohol war meist ein gröberes und unregelmässigeres Balkenwerk vorhanden, welches häufig in Form spitzer Fortsätze direct von der Oberfläche der Zellen auszugehen schien.

Neben jener netzförmigen Ausscheidungsmasse fand Lebedeff auch homogene oder körnige Cylinder; dieselben waren zum Theil farblos, zum Theil aber auch besassen sie eine rothbraune oder bräunlich gelbe Farbe. Bisweilen lagen sie dem Epithel an einer Seite dicht an, ohne jedoch das Lumen ganz auszufüllen, vielfach gingen sie auch in krystallinische Massen über; an anderen Stellen waren sie feinkörniger und in grösserer Zahl vorhanden. Sie fanden sich sowohl in den gewundenen, als auch in den geraden Kanälchen, in der Rinde und im Mark, namentlich aber in den Schleifen und Sammelröhren. Gegen das Epithel waren die Cylinder vollkommen abgegrenzt und sie hingen höchstens mit den, durch Schrumpfung entstandenen Spitzen, mit der Wand zusammen; im Marke waren sie häufig schwach granulirt. Zuweilen verursachten sie eine beträchtliche Erweiterung der Schleifenkanälchen, sowie eine Abplattung ihres Epithels und machten den Eindruck, als ob sie aus einer, in weichem Zustande

von oben herabgeflossenen Masse beständen. Durch Osmiumsäure wurden sie im Allgemeinen dunkler, Eosin färbte sie mehr oder weniger roth. Nicht selten waren auch homogene Cylinder, combinirt mit glänzenden, tropfenförmigen Gebilden, von röthlich gelber oder bräunlicher Farbe vorhanden. In einzelnen Präparaten sendeten die Cylinder zur Peripherie dünne Ausläufer, welche zwischen den Epithelien fast bis zur Membrana propria zu verfolgen waren.

Bei Anwendung von Müller'scher Flüssigkeit waren die compacten Cylinder viel seltener und von geringerem Durchmesser als bei Präparaten aus Osmiumsäure.

In einigen Cylindern wurden entweder dunkelbraune, homogene Kugeln, die sich deutlich von der gelblichen Cylindermasse abgrenzten oder auch rhombische Krystalle aus Hämoglobin beobachtet, auch sah Lebedeff bisweilen zahlreiche kleinere oder grössere, kreisförmige Vacuolen in ihnen.

Da derselbe die homogenen Cylinder fast ausschliesslich in den geraden Harnkanälchen der Markstrahlen sah, während in den Sammelröhren wieder meistens körnige Cylinder waren, so glaubte er, dass in den Schleifenkanälchen eine Umwandlung der körnigen in homogene Cylinder stattfinde. Er nimmt ferner an, dass sich die von den Glomerulis abgesonderte Flüssigkeit mit dem gerinnbaren Secret der Zellen mische und dass hieraus erst die homogenen cylindrischen Massen hervorgingen, welche er in dem abführenden Theile des Kanalsystems ganz vorwiegend fand; auch ist er der Ansicht, wie aus dem Gesagten hervorgeht, dass ein grosser Theil der die Cylinder bildenden Eiweisssubstanz von den Zellen der gewundenen Kanälchen herrühre, während hämoglobinhaltiges Plasma auch von den Schlingen der Glomeruli abgesondert werde.

Ausser aus den beiden angeführten Formen, der netzförmigen und der cylinderförmigen, bestand die Ausfüllungsmasse der Harnkanälchen auch bisweilen aus glän-

zenden homogenen Kugeln und Tropfen oder körnigen und ungeformten Massen. Letztere fanden sich vielfach in den gewundenen Kanälchen als blasse, durchscheinende, aber auch wohl gefärbte Gerinnungen, welche das Lumen meist vollständig ausfüllten, ohne sich jedoch wie die Harncylinder gegen das Epithel hin scharf abzugrenzen. Körnige Massen von gelblich brauner Farbe waren zuweilen vorwiegend in den grossen Sammelröhren, fanden sich jedoch auch nicht selten an allen anderen Stellen des Kanalsystems, wie denn auch die glänzenden, homogenen Kugeln in wechselnder Grösse und Zahl, bald gefärbt, bald farblos, allenthalben in den Kanälchen beobachtet wurden. Die tropfenförmigen Gebilde, welche im frischen Zustande glänzend röthlich gelb oder bräunlich waren und zu mehr oder weniger umfangreichen Conglomeraten zusammenflossen, fand Lebedeff in schweren Fällen in allen Abschnitten des Kanalsystems, ganz besonders aber in den geraden Kanälchen des Markes, deren Lumen sie oft ganz ausfüllten. Bisweilen lagen sie auch unmittelbar dem Epithel an, so dass sie auf Querschnitten das Lumen rosenkranzförmig umgaben. Diese glänzenden Tropfen wandelten sich auch nicht selten direct in krystallinische Massen um. Der Umstand, dass die Tröpfchen innig an dem Epithel anhafteten, namentlich in den geraden Kanälchen, bewog Lebedeff auch zu der, schon oben erwähnten Annahme, dass dieselben hier direct ausgetreten wären.

Die in den Ausfüllungsmassen enthaltene Menge von Haemoglobin wechselte bei den einzelnen Versuchen sehr, wie denn auch die Ausfüllungsmassen selbst sich in sehr verschiedenem Farbentone zeigten, vom schwach gelb bis zum dunkel braunroth, bedingt durch die mehr oder minder reichliche Beimischung von Hämoglobin. Die glänzenden tropfenförmigen Gebilde, von röthlichgelber oder bräunlicher Farbe, schienen Lebedeff aus fast reinem Hämoglobin zu bestehen. Einige Kanälchen enthielten ziemlich reichliche

nadelförmige Hämoglobinkrystalle. Auch hyaline Cylinder, von denen einzelne Hämoglobinkrystalle zeigten, wurden beobachtet.

In den Kapseln wurden reine oder krystallinische Hämoglobinmassen nicht gefunden, dagegen schien von den Schlingen der Glomeruli hämoglobinhaltiges Plasma abgesondert zu werden.

Im Grossen und Ganzen fand Lebedeff bei allen seinen Versuchen, gleichviel ob er dieselben nach Einverleibung von Jod, Glycerin oder chlorsaurem Natron anstellte, wesentlich übereinstimmende Verhältnisse, wenn auch die Veränderungen dem Grade nach bisweilen verschieden waren. Auch zwischen den Nieren von Hunden und Kaninchen konnte er keinen wesentlichen Unterschied finden, abgesehen davon, dass die Veränderungen bei jenen immer hochgradiger waren als bei diesen, weil letztere einer intensiveren Einwirkung früher erlagen. Bei Präparaten von Hunden spricht er jedoch von einer starken fettigen Degeneration, so dass einige Harnkanälchen sogar fast ganz schwarz erschienen und bemerkt dabei, dass leichtere Grade von fettiger Degeneration der Epithelien, besonders in den Markstrahlen, bei Hunden gar nicht selten vorkämen, während er bei Präparaten von Kaninchen nichts von fettiger Degeneration der Epithelien erwähnt.

Von den verschiedenen Reagentien, welche er bei seinen Untersuchungen angewendet hat, giebt er der Osmiumssäure den Vorzug, weil dieselbe die zelligen Elemente möglichst intact erhielt und die Albuminate vollständig fixirte, betrachtet es jedoch als einen Nachtheil, dass dieselbe leicht Quellungen verursacht.

In meinen Untersuchungen bin ich zu Resultaten gekommen, welche von den oben angeführten vielfach differiren; in wie weit dies der Fall war, wird die folgende Betrachtung der normalen Niere zeigen, mit der ich mich zuerst beschäftigte, ehe ich meine Untersuchungen über die

Veränderungen der Nieren nach Hämoglobinurie anstellte. In dieser Hinsicht verweise ich auf Ribbert[1].

Die Untersuchungen, welche ich an normalen Nieren von Hunden und Kaninchen machte, wurden in der Weise ausgeführt, dass frische Schnitte mit einem Tropfen Wasser auf den Objectträger gebracht und untersucht wurden.

Auf Querschnitten, sowohl von gewundenen, wie auch von geraden Harnkanälchen sieht man dann Verhältnisse, die im Allgemeinen den von Lebedeff beschriebenen Veränderungen der Epithelien entsprechen und welche bestehen in einer Bildung von Vacuolen in denselben. Letztere werden um so zahlreicher, je länger der Schnitt liegt, besonders nach dem Lumen zu. Diese Gebilde entstehen in den Epithelzellen und dehnen sich nach dem Lumen des Kanälchens zu aus. Man findet dieselben von sehr verschiedener Grösse, oft von der Grösse einer Epithelzelle und darüber vor, während man bisweilen auch ganz kleine beobachten kann. Sie drängen das Protoplasma der Zellen zur Seite, in den meisten Fällen nach der Wandung des Kanälchens hin, zuweilen aber auch nach der Mitte zu, wo es im Lumen zwischen mehrere Vacuolen eingeschlossen liegt. Auf dem Querschnitte eines Harnkanälchens liegen immer mehrere dicht aneinander und zwar ist die Zahl derselben oft so gross, dass sie das ganze Kanälchen ausfüllen und von einem Lumen nichts mehr zu sehen ist. Wenn dieselben sehr zahlreich vorhanden sind, so drücken sie sich gegenseitig platt, auch auf das zwischen ihnen liegende Protoplasma üben sie einen Druck aus, so dass man oft nur feine Streifen desselben zwischen ihnen beobachten kann, während an solchen Stellen, wo mehrere Vacuolen aneinanderstossen, in der Regel grössere Häufchen von Protoplasma liegen. Dasselbe ist meistens homogen, an den eben genannten Stellen aber, an denen es in grösserer Menge vorzukommen pflegt, ist es fast immer feinkörnig.

1) a. a. O. S. 73 ff.

Durch diese Vacuolenbildung werden die Epithelzellen sehr verändert, so dass oft nur noch ein Saum derselben an der Membrana propria bestehen bleibt. In diesem Falle ist der ganze Querschnitt des Kanälchens von Vacuolen eingenommen, deren Wandungen im Lumen des Kanälchens, je nach ihrer Dicke, ein bald feineres, bald gröberes Netzwerk bilden.

Die Kerne der Epithelzellen, welche meist auch noch ein Kernkörperchen erkennen lassen, liegen nach der Veränderung, welche die Zellen durch die Vacuolenbildung erlitten haben, entweder in Winkelstellen, oder man findet sie auch wohl, wenn noch Protoplasma am Rande vorhanden ist, in diesem eingebettet; bisweilen kann man auch einen Kern in einer Vacuole liegen sehen.

Dieses Bild ist bei allen Arten von Kanälchen zu finden, sowohl bei den gewundenen, als auch bei den geraden, sowohl auf Quer- als auf Längsschnitten; auf letzteren zeigt es sich besonders bei den geraden Harnkanälchen.

Durch die Veränderungen, welche die Epithelzellen erleiden, geht natürlich die scharfe Begrenzung der einzelnen Zellen und ebenso auch die Stäbchenzeichnung gänzlich verloren.

Die als Vacuolen bezeichneten Gebilde sind, im Grunde genommen, keine Hohlräume, vielmehr scheinen dieselben zu entstehen durch Aufquellen einer hyalinen Substanz. Es scheint dies um so wahrscheinlicher, weil man dieselben an solchen Schnitten, welche etwas länger auf dem Objectträger in Wasser gelegen haben, fast immer in grösserer Anzahl vorhanden sieht, als an ganz frischen Schnitten, die nicht längere Zeit mit Wasser in Berührung gekommen sind, denen also auch keine so günstigen Bedingungen zum Aufquellen gegeben waren. Welcher Natur die Bestandtheile der Vacuolen sind, ob dieselben vielleicht aus einer mucinösen Substanz bestehen, was ja sehr wahrscheinlich ist, muss ich dahin gestellt sein lassen. Dass

Heilung und Erfolg waren gut.

Das excidirte Stück wurde nur in seinen makroskopischen Eigenschaften beschrieben, da in jener Zeit noch wenig mikroskopisch untersucht wurde. Der Befund ergab ein derb fibröses Gewebe.

Ueber eine interessante klinische Beobachtung eines **diffusen Angioms** der Oberlippe giebt Bruns [1]) eine ausführliche Beschreibung, ohne jedoch derselben eine Schilderung des makroskopischen wie mikroskopisch - anatomischen Befundes hinzuzufügen. Er theilte diesen in dem Kapitel der Gefässgeschwulste mit. Seine Annahme eines diffusen Angioms war berechtigt durch den eigenartigen blau-röthlichen Farbenton und durch das Verhalten der Geschwulst beim Heben und Senken des Kopfes.

Der Status praesens bei der Vorstellung in der Klinik war folgender:

Patient, 25 Jahre alt, liess eine enorme Anschwellung der Oberlippe erkennen. Dieselbe überragte einem Schweinsrüssel gleich mit ihrer Wölbung die Nasenspitze um 3 cm, das Kinn um 8 cm nach vorn. Die Cutisfläche lag horizontal, die Schleimhaut konnte nur noch durch Abhebung der Oberlippe erblickt werden. Die Anschwellung nimmt nicht nur die ganze Oberlippe ein, sondern erstreckt sich auch weiter noch nach Oben auf das Septum und Flügel der Nase. Nach Unten über den linken Mundwinkel auf den Anfang der Unterlippe, nach Aussen ohne Abgrenzung auf die linke Wange. Auf der äusseren Oberfläche der Lippe sah man einige kleine, rundliche, blaugefärbte Höckerchen. Weit beträchtlichere Veränderungen fanden sich auf der Schleimhautfläche. Diese erscheint nämlich in der Gegend des linken oberen Eckzahnes durch eine ziemlich starke Erhebung in zwei Abschnitte geschieden, von denen die rechte mehr kuglig war, eine glatte Oberfläche zeigte,

1) Handbuch der pract. Chirurgie I. Band, p. 452.

schwärzt ist. Stellenweise tritt das Netzwerk bis dicht an die Wandung heran, so dass gar kein abgegrenztes Protoplasma mehr an ihr zu sehen ist. An den Stellen, an welchen noch ein Saum von Protoplasma an der Wandung vorkommt, machen die Vacuolen oft concave Eindrücke in dasselbe, während man da, wo zwei Vacuolen auf den Saum drücken, einen vom Protoplasma gebildeten Vorsprung, eine Spitze, in den Zwischenraum zwischen die beiden Vacuolen hineinragen und in das Netzwerk übergehen sieht.

Kerne von den Epithelien sind noch oft vorhanden, dieselben liegen entweder in dem Protoplasmasaum, also nahe der Wandung der Kanälchen, oder dort, wo mehrere Vacuolen aneinanderstossen, also an einem Knotenpunkte der netzförmigen Figur, mehr nach der Mitte des Lumens zu.

Manchmal erscheint das Netzwerk nicht so ausgedehnt, und man beobachtet nur einzelne Fasern, die aus dem Protoplasma entspringen. An anderen Stellen sieht man statt der Fasern Vorsprünge vom Protoplasma in das Lumen hineinragen und jenes erscheint in solchen Fällen wie gezackt und wie zerfallen. Seltener findet man weniger hochgradige Veränderungen. Die Zellen sitzen dann in ihrer ganzen Breite auf der Wandung der Kanälchen auf und zeigen normale Höhe, während sie sonst oft ganz plattgedrückt erscheinen. Gegen das Lumen hin sind dieselben dann aber oft feinzackig und feinkörnig, auch tragen sie manchmal grössere Zacken, welche in das Lumen weit hervorragen.

Das Protoplasma, so weit es noch vorhanden ist, erscheint deutlich gestrichelt. Zuweilen beobachtet man auch einen grösseren Protoplasmahaufen in der Mitte des Lumens eines Kanälchens, welcher dadurch entstanden ist, dass die Vacuolen alles Protoplasma von der Wandung her nach dem Centrum des Lumens hingedrängt haben. Derselbe ist schwarz gefärbt und stellt eine zackige Figur dar, deren Zacken in das Netzwerk übergehen.

An den Glomerulis ist die Schlingenzeichnung sehr deutlich.

In Müller'scher Flüssigkeit sind die oben besprochenen Verhältnisse zwar auch vorhanden, es besteht jedoch ein Unterschied zwischen diesen beiden Reagentien, der Osmiumsäure und der Müller'schen Flüssigkeit, da man bei Anwendung dieser, Dinge, welche man bei Anwendung jener deutlich sah, undeutlich sieht und umgekehrt.

Undeutlich sah man bei Benutzung der Müller'schen Flüssigkeit die Vacuolen und ihre Begrenzung, auch die netzförmige Zeichnung war lange nicht so häufig sichtbar, man fand dieselbe nur in einem Theil der Kanälchen. Sehr selten nahm sie den ganzen Quer- oder Längsschnitt eines Kanälchens ein, dem entsprechend zeigte sich denn auch bei den meisten Kanälchen ein scharf begrenztes Lumen.

Deutlich zu sehen waren die Epithelzellen, ebenso ihre Kerne; vielfach sah man ausserdem eine feine Strichelung der Zellen. Auch hier waren dieselben häufig zackig und zeigten jene, schon oben erwähnten Fortsätze, welche in das Innere des Lumens hineinragten.

Deutlicher als an Präparaten aus Osmiumsäure konnte man erkennen, dass das Netzwerk aus Protoplasma gebildet wurde, denn die homogene Beschaffenheit jener Präparate machte hier gewöhnlich einer feinkörnigen Platz; auch befand sich oft mitten im Lumen eine zackige, aus Protoplasma bestehende Figur, welche durch feine Ausläufer mit dem an der Kanalwandung sich befindenden Protoplasma in Verbindung stand.

Bei der Untersuchung von in Alkohol gehärteten Objecten zeigten sich ähnliche Verhältnisse, wie bei denen, die mit Müller'scher Flüssigkeit behandelt worden waren. In Folge der Einwirkung des Alkohols war aber eine starke Schrumpfung eingetreten, welche auch eine Verkleinerung der Querschnitte der Kanälchen und eine Verengerung des Lumens derselben bewirkt hatte. Das Netzwerk war hier

und da sehr deutlich, auch die Zellen waren im Allgemeinen gut zu erkennen, ebenso ihre Strichelung.

Von allen diesen Verhältnissen war an gekochten Präparaten wenig oder gar nichts zu sehen. Hier war meist das Epithel deutlich gegen das Lumen abgesetzt und zwar gewöhnlich durch einen continuirlichen homogenen Saum. Es fehlte die Vacuolenbildung, das Netzwerk im Lumen der Kanäle, und entsprachen somit diese Bilder weitaus am meisten unseren Vorstellungen über die normale Structur der Niere.

Bei der Anwendung der frischen Untersuchung, sowie der Osmiumsäure und weniger auch der übrigen Substanzen, haben wir es eben mit Kunstprodukten zu thun, die um so weniger hervortreten, je rascher alle Verhältnisse, so wie sie im Organismus vorhanden sind, fixirt werden. Wohl am leichtesten gelingt dies zweifellos durch Kochen der möglichst frischen Niere. Dass die Kochmethode in jeder Hinsicht für die Untersuchung zu gebrauchen ist, will ich gerade nicht behaupten, für den vorliegenden Zweck lassen sich aber durch sie die sonst unausbleiblichen Täuschungen vermeiden.

Ein Blick auf vorstehende Schilderungen der normalen Niere und die Mittheilungen Lebedeff's belehrt uns nun ohne Weiteres, dass wir beide dieselben Bilder vor uns gehabt haben, nur die Deutung ist eine andere. Meine Beobachtungen zeigen eben, dass die Vacuolen- und Netzbildung der Epithelien Kunstprodukte sind, nichts mit der Ausscheidung des Hämoglobins zu thun haben, daher auch nicht durch sie hervorgerufen sein können.

Die Modificationen der Bilder, die durch die geschilderte künstliche Veränderung des Epithels, in Folge einer im Lumen der Kanälchen vorhandenen gerinnbaren Substanz hervorgerufen wurden, werde ich weiter unten noch besprechen.

Nun stützt sich aber Lebedeff namentlich auf die

besprochenen Epithelveränderungen, indem er dieselben als Beweis für die Richtigkeit seiner Ansicht über die Ausscheidung des Hämoglobins betrachtet, und je stärker die vacuoläre und netzförmige Verbildung des Epithels ausgesprochen ist, desto mehr glaubt er den betreffenden Abschnitt an dem Ausscheidungsprocesse betheiligt. Dass dieser Beweisgrund nach den von mir gegebenen Darstellungen hinfällig ist, wird einleuchten.

Auch bei allen anderen Untersuchungen der Nieren kann die Osmiumsäure nur dann angewandt werden, wenn man sich stets der durch sie möglichen Kunstprodukte erinnert. In der Literatur, so theilt mir Dr. Ribbert mit, finden sich, besonders bei Franzosen, viele Angaben über Epithelveränderungen bei Nephritiden, die auf die Wirkung des Reagens zurückgeführt werden müssen.

Weiterhin habe ich oben bemerkt, dass Lebedeff bei Hunden, die an Hämoglobinurie gestorben waren, fettige Degeneration der Harnkanälchenepithelien fand und diese als Folgezustand der Hämoglobinausscheidung auffasste. Aus seinen Angaben ist aber nicht zu entnehmen, in wie weit normale Fetteinlagerungen, wie sie bei Hunden regelmässig in der Niere vorkommen, für pathologisch gehalten worden sind; es ist überhaupt nicht davon die Rede, dass die geschilderte Fettentartung stärker geworden sei als sie unter normalen Verhältnissen sich zeigt. Auf die letztere Erscheinung, die physiologische Fettaufnahme seitens der Harnkanälchenepithelien, hat schon Perl[1]) aufmerksam gemacht, der von einer häufig vorkommenden parenchymatösen Verfettung der Nieren spricht.

Ich habe viele normale Hundenieren untersucht und stets einen hohen Fettgehalt aller geraden Harnkanälchen wahrgenommen, so dass die Bündel derselben, bei makroskopischer Betrachtung, als

1) Ueber den Einfluss der Anämie auf die Ernährung des Herzmuskels. Virchow's Archiv Bd. 59. S. 43.

weissgelbe Streifen deutlich hervortraten. Manchmal sind die Epithelien so voll davon, dass Bilder entstehen, wie bei der hochgradigsten fettigen Degeneration. Die gewundenen Harnkanälchen sind stets weniger damit versehen, die meisten sind gewöhnlich ganz frei. Ich habe aber auch hier in vielen Abschnitten nicht selten Fettkörnchen in grosser Anzahl, oft sehr dicht gelegen, nur nicht so gross wie in den geraden Kanälchen angetroffen. So lange aber nicht ausdrücklich betont wird, dass in Hundenieren, in Folge irgend eines Eingriffes, die Fetteinlagerungen im Epithel beträchtlicher geworden sind, so etwa, dass nun alle gewundenen Kanäle in gleicher Weise wie die geraden verändert sind, so lange darf man an der pathologischen Bedeutung einer einschlägigen Beobachtung zweifeln. Da eine derartig ausdrückliche Angabe Lebedeff's nicht vorliegt, so halte ich mich zu der Annahme berechtigt, dass er die physiologische Fettentartung für pathologisch gehalten hat.

Kann ich somit weder die vacuoläre Veränderung der Epithelien, wie Lebedeff sie schildert, noch die fettige Degeneration als Grund für seine Ansicht bezüglich der Hämoglobinausscheidung annehmen, so lässt sich auch leicht zeigen, dass die geringen Mengen von Hämoglobin in den Glomerulis bei den Versuchen dieses Autors nichts für die von ihm vertretene Ansicht beweisen.

Die Hämoglobinurie entsteht unter dem Einflusse der einverleibten Substanz auf die rothen Blutkörperchen und muss aufhören, sobald diese Einwirkung zu Ende ist, sobald alles Jod etc. ausgeschieden worden ist. Der Tod erfolgt aber nur selten auf dem Höhestadium der Ausscheidung. Für den Verlauf der letzteren kann daher die Untersuchung der Nieren bei einem von selbst gestorbenen Thiere nicht massgebend sein; nur die in kleinen Zwischenräumen nach der Vergiftung vorgenommene Untersuchung kann Aufklärung geben. Selbstverständlich ist das nur möglich durch Tödten der Thiere zu bestimmten

Zeitpunkten, wobei man noch, um unnütze Materialverschwendung zu vermeiden, die eine Niere eine verschieden lange Zeit vor dem Tode der Thiere exstirpiren kann. Letztere Methode gibt zweifellos den besten Ueberblick über den Verlauf der Hämoglobinurie bei demselben Thiere.

Die ersten Spuren von Hämoglobinurie traten bei meinen Versuchen meist erst eine halbe Stunde nach der Injection ein, und variirt, dem entsprechend, auch die Zeit bis zur Tödtung zwischen einer halben Stunde und einer Reihe von Stunden.

Vorher sei noch bemerkt, dass bei meinen Versuchen nur Jod zur Erzeugung von Hämoglobinurie verwandt wurde, da Lebedeff bei seinen Untersuchungen, auch bei Anwendung verschiedener Substanzen, doch wesentlich übereinstimmende Veränderungen beobachtete.

Einem Kaninchen von ca. 2 kg wurde $^1/_2$ Stunde nach der Injection von 0,057 Jodlösung in die vena jugularis die linke Niere exstirpirt. Bei der mikroskopischen Untersuchung derselben fand sich in den Kapseln der Glomeruli eine sehr geringe, gelblich gefärbte Ausscheidungsmasse, während in den gewundenen Harnkanälchen kaum Spuren davon gesehen wurden; in den geraden Harnkanälchen dagegen, besonders in den an die Rinde angrenzenden Theilen der Marksubstanz, sah man schon eine, freilich auch geringe Ausscheidungsmasse von gelblicher Farbe. Das Thier wurde $^3/_4$ Stunde nach der Injection der Jodlösung getödtet und sofort auch die rechte Niere herausgenommen. Die mikroskopische Untersuchung derselben zeigte in den Kapseln der Glomeruli deutliche, zum Theil breitere, zum Theil schmälere Halbmonde, aus einer gelblich gefärbten, körnigen Masse. In den gewundenen Kanälchen sah man eine nur geringe Menge einer gelbrothen Ausscheidung. Eine solche befand sich in grösserer Menge in den geraden Harnkanälchen und war dort zu reichlichen, rothen, glänzenden Cylindern zusammengeflossen.

Gleiche Beobachtungen machte ich auch bei mehreren anderen Thieren.

Bei der Untersuchung einer Niere, $5\frac{1}{2}$ Stunden nach der Injection einer Jodlösung, wurden Kapseln und Harnkanälchen ziemlich erweitert gefunden. Die Kapseln der Glomeruli enthielten noch eine halbmondförmige gelbliche Ausscheidungsmasse, während man in allen Harnkanälchen cylindrische, röthlich gefärbte Massen sah. Eine vorher vorgenommene Untersuchung des Harnes fand denselben dunkel, schwarzroth und eine grosse Anzahl von rothen, scholligen Cylindern enthaltend.

Es war sehr interessant zu beobachten, dass in den gewundenen Kanälchen in der Nähe eines Glomerulus nie eine gefärbte Ausscheidungsmasse vorhanden war, wenn eine solche nicht auch in der Kapsel des zugehörigen Glomerulus sich befand. Wo dieselbe aber in der Kapsel eines Glomerulus zu sehen war, da konnte man sie auch in bald grösserer, bald geringerer Menge, in den um die Kapsel herum befindlichen Harnkanälchen finden. Die gelben Ausscheidungen sind in den Kapseln der Glomeruli noch feinkörnig und geronnen, das nämliche Verhalten zeigen sie zum Theil auch in den gewundenen Kanälchen. Auf dem Wege nach dem Hilus der Niere hin, in den geraden Harnkanälchen, sowie in den Schleifenkanälchen, werden sie aber scholliger, glänzender und mehr oder minder intensiv roth.

Die Untersuchung der Nieren, welche 7 Stunden nach der Injection einer Jodlösung gemacht wurde, liess in den Kapseln der Glomeruli nur noch Spuren einer gefärbten Ausscheidungsmasse erkennen, in den meisten gewundenen Kanälchen war so zu sagen gar nichts mehr von einer solchen zu sehen, während einzelne gewundene und die geraden Harnkanälchen eine reichliche Menge rother, glänzender Cylinder enthielten, die einen scholligen Bau zeigten.

Bei Untersuchungen, welche noch länger nach der Injection der die Hämoglobinurie erzeugenden Masse an-

gestellt wurden, fand man, je nach der Stärke der Injection, entweder gar kein Hämoglobin mehr in den Nieren oder nur noch Spuren desselben.

Alle diese Angaben müssen bezogen werden auf eine künstlich erzeugte Hämoglobinurie mittleren Grades. War dieselbe beträchtlicher, so dauerte es auch unter Umständen bedeutend länger bis die Nieren ganz frei von den geronnenen Massen waren.

Die Darstellung des Verlaufes der Hämoglobinausscheidung nach Stunden giebt uns, meiner Ansicht nach, ein klares Bild bezüglich der Einzelheiten des Vorganges und ist vor Allem sehr wohl vereinbar mit der Auffassung, die den Glomerulis die alleinige Rolle überträgt. Es wird dies aus folgenden Betrachtungen erhellen.

In solchen Fällen, in welchen das Jod erst kurze Zeit, etwa eine halbe Stunde seine Wirkung auf das Blut ausgeübt hatte, war die Zerstörung der rothen Blutkörperchen keine sehr starke und in Folge dessen auch die Hämoglobinausscheidung, welche doch erst nach der Auflösung rother Blutkörperchen eintritt, keine beträchtliche. In den Kapseln der Glomeruli waren dann nur Spuren von Hämoglobin, während in den gewundenen Kanälchen noch fast gar nichts, in den geraden dagegen, und zwar sowohl in denen der Rinde als auch besonders in den an diese angrenzenden Theilen des Markes, schon eine geringe Menge einer hämoglobinhaltigen Eiweissausscheidung vorhanden war. Dasselbe war meist auch der Fall in den Schleifen.

Man könnte nun annehmen wollen, dass das in den geraden Harnkanälchen enthaltene Hämoglobin auch in denselben ausgeschieden worden sei. Gegen diese Annahme sprechen aber mehrere Umstände. Wollte man sagen, dass die geraden Harnkanälchen der Ort seien, an welchem das Hämoglobin ausgeschieden würde, so käme man dadurch in Widerspruch mit der heutzutage allgemein verbreiteten Anschauung über den Ort, an welchem die

durch die Nieren bewirkte Ausscheidung von Stoffen vor sich geht; seien es nun Farbstoffe, die dem Körper einverleibt wurden oder seien es Stoffe, welche im Körper selbst gebildet werden und normaler oder pathologischer Weise durch die Nieren ihre Ausscheidung finden. Als die Stelle, an welcher diese stattfindet, sieht man die Glomeruli, resp. die gewundenen Harnkanälchen an, aber nicht die geraden. In ersteren finden sich aber in diesem Stadium nur Spuren von geronnenen Substanzen, in letzteren dagegen schon deutlich wahrnehmbare Mengen.

Gegen die Ausscheidung in loco spricht auch die fehlende Veränderung des Epithels der geraden Kanäle und die etwa vorhandene stellt nichts weiter dar als die oben beschriebenen Kunstprodukte.

Die Erklärung für die Thatsache, dass man das Hämoglobin zuerst in den geraden und dann erst in den gewundenen Harnkanälchen findet, liegt anders. Diese Eiweiss-Hämoglobingerinnung in den geraden Harnkanälchen findet statt nach Analogie mit der hyalinen Harncylinderbildung. Auch diese beginnt zuerst in den geraden Harnkanälchen und zwar in derselben Ausdehnung, in der wir den ersten Niederschlag von Hämoglobin vorfinden und setzt sich dann erst später auf die in der Rinde gelegenen Abschnitte des Kanalsystems fort.

Ferner theilt mir Dr. Ribbert noch eine von ihm gemachte Beobachtung mit, bezüglich der Ausscheidung von Farbstoffen durch die Niere. Fünf Minuten nach der Injection einer Carminlösung sah er, dass das Mark deutlich roth war, die Rinde dagegen ganz farblos. Die rothe Farbe befand sich besonders an der Grenze des Markes gegen die Rinde. Kurze Zeit nachher fand sich auch körniges Carmin in den geraden Harnkanälchen, während in der Rinde noch nichts zu beobachten war. Sicherlich wird Niemand die Secretion des Carmins in diese Abschnitte verlegen wollen, es steht vielmehr fest, dass dieselbe durch die Epithelien der gewundenen Kanälchen

erfolgt. Trotzdem finden wir hier noch kein Carmin, sondern erst weiter unten, wohin es nur durch Fortschwemmung mit dem Harn gelangt sein kann.

Alle diese Thatsachen erklären sich leicht aus den neuesten Beobachtungen über die Wasserresorption in der Marksubstanz der Niere, wie sie durch Ribbert [1]) nachgewiesen wurde. Er konnte durch Exstirpation der Marksubstanz nachweisen, dass in dieser eine lebhafte Wasserresorption stattfindet, die demgemäss innerhalb der geraden Harnkanälchen zu einer Concentrirung des Harnes führen muss. Die in dem wasserreichen Harn der gewundenen Kanäle noch gelösten Substanzen müssen daher in den geraden Röhren ausfallen, wenn der durch die Wasserentziehung concentrirter gewordene Harn nicht mehr im Stande ist sie in Lösung zu halten. So auch bei unserer Hämoglobinurie. Wir sehen bei stärkerer Ausscheidung alle Harnkanälchen mit geronnenen Massen gefüllt, im Anfange des Processes dagegen findet man solche nur da, wo die Verhältnisse des Harnes den ersten Anstoss zur Bildung derselben geben.

Hat das Jod längere Zeit auf das Blut gewirkt, dann sieht man in den Kapseln der Glomeruli deutliche, oft sehr breite Halbmonde von gelblicher, körniger Masse. In den geraden Kanälchen ist ebenfalls noch mehr Hämoglobin in Form rother Cylinder, in den gewundenen sieht man jetzt deutlich ähnliche Massen wie in den Kapseln der Glomeruli, wenn auch in geringerer Menge, dieselben sind feinkörnig, geronnen und von gelblicher Farbe.

In den geraden Harnkanälchen sind nun auch schon in frischem Zustande in Wasser die unregelmässigen cylindrischen Ausfüllungsmassen zu sehen, in den gewundenen Kanälchen dagegen noch nicht, weil in denselben die Massen noch flüssig sind und ausfliessen. Die Ausscheidung

---

1) Ueber Resorption von Wasser in der Marksubstanz der Niere. Virchow's Archiv Bd. 93. S. 169.

in den Glomeruluskapseln dauert, wie wir oben an einem $5^1/_2$ St. nach der Jodinjection untersuchten Präparate gesehen haben, noch längere Zeit fort, und die Harnkanälchen werden immer mehr gefüllt, indem allmählich auch diejenigen, welche mehr nach der Rinde der Niere zu liegen, mit meist festen cylindrischen Massen erfüllt werden; diese bestehen zum grössten Theil aus stark glänzenden, rothen Schollen. Letztere entstehen durch Zusammenschmelzen aus kleineren Elementen, wie man, je näher man den Glomerulis kommt, sieht. Die Schollen werden immer kleiner und kleiner und schliesslich ist nur noch eine feinkörnige Masse vorhanden.

Mit der vollständigen Ausscheidung des Jods hört auch die Hämoglobinausscheidung auf und man findet dann bei der Untersuchung in den Glomeruluskapseln nichts mehr. In den Harnkanälchen dagegen sind noch viele rothe Cylinder enthalten, welche späterhin aber auch verschwinden.

Neben den intensiv rothen, scholligen Cylindern fanden sich auch ganz farblose, hyaline, leicht gelblich oder auch röthlich gefärbte vor, weil neben dem Hämoglobin auch Eiweiss ausgeschieden wird. Wiegt das Eiweiss in den Cylindern vor, so sind dieselben weniger gefärbt, ja wenn sehr viel Eiweiss und fast gar kein Hämoglobin in ihnen enthalten ist, so sind sie fast farblos, während die Gegenwart von Hämoglobin, je nach der Menge, eine gelbliche bis rothe Färbung derselben erzeugt.

Die Eiweissausscheidung hält länger an als die Ausscheidung von Hämoglobin. Daher findet man auch in dem Stadium, in welchem zwar noch rothe Cylinder in den Harnkanälchen vorhanden sind, aber kein Hämoglobin mehr in den Kapseln der Glomeruli ist, in diesen doch noch Eiweiss in Menge und ausserdem auch noch reichliche, hyaline, farblose Cylinder in den Harnkanälchen.

Diese Thatsache spricht für die Auffassung, nach welcher die Albuminurie als eine, in Folge anatomischer Läsion der Glomeruli auftretende Erscheinung anzusehen

ist. Das Jod, die reizende Substanz, welche die Hämoglobinurie verursacht hatte, ist aus dem Körper eliminirt, aber seine Wirkung dauert fort. Das Epithel der Glomeruli und der Kapseln ist erhöht, sowie auch geschwellt, wie ich dies stets beobachten konnte, und Lebedeff spricht in seinen Fällen ebenfalls von einer solchen Beschaffenheit, in einem Falle hat er sogar eine Ablösung der Epithelzellen gesehen, die frei in den geronnenen Massen des Kapsellumens lagen. Zufolge dieser anatomischen Veränderungen dauert die Eiweissausscheidung noch fort.

Auf Grund der gegebenen Darstellung sind nun alle Bilder bei der Hämoglobinurie zu erklären. Alles Hämoglobin wird durch die Glomeruli ausgeschieden, aber im Anfang des Processes ist die Menge desselben im Harn noch so gering, dass durch seine Gerinnung in den Kapseln und den gewundenen Harnkanälchen nur zarte fibrinöse Massen sichtbar werden, während in dem concentrirteren Harn der geraden Kanälchen und den Schleifen eine deutliche Ausscheidung erfolgt. Bald erscheinen jetzt auch im Glomerulus grössere Mengen. Die geronnenen Ansfüllungen der Harnkanälchen werden massenhafter und erscheinen jetzt auch in den gewundenen Abschnitten. Sie werden aber hier überall zu Cylindern, die natürlich schwerer nach unten gelangen als das gelöste Hämoglobin und so kommt es dazu, dass schliesslich noch viele Kanäle voll von rothen Cylindern stecken, während die Glomeruli schon kein Hämoglobin mehr, sondern nur noch Eiweiss liefern.

Trotzdem nun der wichtigste Grund für die entgegengesetzte Auffassung, nämlich der Ausscheidung des Hämoglobins durch die Harnkanälchen, die sich auf die Veränderungen der Epithelien bei der Ausscheidung stützte, auf Grund der oben gegebenen Darstellung der Verhältnisse bei normalen Nieren, wegfällt, so wurden doch noch

die Beziehungen der Inhaltsmassen der Harnkanälchen zu den Epithelien derselben, bei Anwendung der verschiedenen Reagentien und namentlich der Osmiumsäure, genau geprüft.

An gekochten und in Alkohol gehärteten Präparaten, welche Lebedeff, als zu Untersuchungen nicht geeignet, ganz verwirft, zeigten sich die Inhaltsmassen und das Epithel sehr scharf von einander abgegrenzt, keinerlei Verbindung war zwischen beiden, weder im körnigen Zustande, noch auch nach der Cylinderbildung zu sehen. Oft beobachtete man, dass die Inhaltsmassen vom Epithel der Wandungen durch Spalten getrennt waren. Vielfach setzten sich die Epithelien von der Inhaltsmasse durch den, auch von Lebedeff erwähnten, homogenen Saum scharf ab.

Anders verhält es sich bei den Präparaten aus Osmiumsäure. An Stellen, an welchen keine Ausfüllungsmasse vorhanden ist, haben wir dieselben Verhältnisse, wie wir sie an der normalen Niere beobachtet haben. Wo schon feste Cylinder sind, wie in den geraden Harnkanälchen, da bleibt auch die Grenze zwischen den Cylindern und dem Epithel eine scharfe; letzteres ist vielfach vacuolär-verändert und das Netzwerk in demselben reicht oft bis an die Cylinder, ohne indessen in dieselben überzugehen. Wo in frischem Zustande der Inhalt der Harnkanälchen noch weich ist, da bot sich, nach der Erhärtung durch Osmiumsäure, ein anderes Bild dar. Es zeigten sich jetzt, je nach der grösseren oder geringeren Menge von Hämoglobin in den Harnkanälchen, grössere oder kleinere zackige Figuren im Lumen derselben, deren Zacken ohne Weiteres in das Netzwerk der Vacuolen übergingen. Oft ist ausser der zackigen Inhaltsmasse nur ein Netzwerk, wie es oben geschildert wurde, zu sehen. Diejenigen Bilder, welche den Anschein haben, als ob der Inhalt der Kanälchen aus den Epithelien hervorkäme, sind dadurch entstanden, dass die Vacuolen der Epithelien, bei ihrer Ausdehnung an der frischen Niere, concave Eindrücke in die noch flüssige Inhaltsmasse der

Harnkanälchen machten. Bei der Gerinnung der durch die Vacuolen so veränderten Partie der Eiweiss-Hämoglobinmasse schien es dann, als ob das Epithel und diese eine gemeinsame Ausfüllungsmasse darstellten. Auch in den Glomerulis fanden wir, innerhalb der ebenfalls geronnenen Hämoglobinmasse, zahlreiche Vacuolen, wie es nach den Verhältnissen der normalen Nieren ja auch zu erwarten war.

Ich wiederhole also, überall da, wo Veränderungen an den Epithelien vorliegen, die den Anschein erwecken, als sei die Inhaltmasse der Harnkanälchen direct aus jenen hervorgegangen, von ihnen secernirt worden, haben wir es mit Kunstprodukten zu thun, die ihre Entstehung den Verhältnissen verdanken, wie wir sie oben an der normalen Niere kennen gelernt haben. Solche künstlich hervorgerufenen, wesentlich durch Bildung von Vacuolen ausgezeichneten Veränderungen, werden nun vortrefflich durch die Osmiumsäure conservirt, und halte ich demnach dies Reagenz für alle Untersuchungen der Niere für ungeeignet, so lange man nicht immer daran denkt, die wirklich pathologischen Verhältnisse von den Kunstprodukten scharf abzugrenzen.

Ich fasse kurz nochmals zusammen, was ich über die Hämoglobinausscheidung gefunden habe. Bei der acuten Hämoglobinurie, hervorgerufen durch Stoffe, die zur Auflösung der rothen Blutkörperchen geeignet sind, wird das aufgelöste Hämoglobin stets durch die Glomeruli ausgeschieden. Dasselbe gerinnt innerhalb der Harnkanälchen in den verschiedenen Abschnitten verschieden rasch und bildet hier umfangreiche cylindrische Ausfüllungen, von feinkörnigen, gelb gefärbten und von intensiv roth-braun gefärbten, schollig-hyalinen Massen. Zwischen beiden finden zahlreiche Uebergänge statt.

Die Menge des in den Harnkanälchen enthaltenen

Eiweisses und Hämoglobins ist oft so beträchtlich, dass man zu der Annahme einer Ausscheidung in loco verleitet wird. Und dazu haben die ausführlich geschilderten Kunstprodukte das Ihrige beigetragen.

Es ergiebt sich also schliesslich eine wesentliche Uebereinstimmung zwischen der Hämoglobinurie und Albuminurie. Bei beiden findet die Ausscheidung durch die Glomeruli statt und zwar auf Grund anatomischer Veränderungen der Capillarschlingen, die in Schwellung und Ablösung des Knäuelepithels ihren Ausdruck finden. Bei beiden gerinnt das Exsudat innerhalb der Harnkanälchen und zwar zunächst in den geraden, dann auch in den gewundenen, zu hyalinen, farblosen, resp. scholligen, rothen Cylindern. Das Epithel der gewundenen Kanäle hat mit der Ausscheidung von Eiweiss und Hämoglobin nichts zu thun, es secernirt vielmehr nur die harnfähigen Substanzen und ist für Eiweiss und Hämoglobin undurchgängig, so lange noch keine hochgradigen Veränderungen, Fettentartung und Desquamation vorhanden sind.

Am Schlusse dieser Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Dr. Ribbert für die freundliche Unterstützung bei der Anfertigung derselben meinen innigsten Dank auszusprechen.

Vita.

Geboren wurde ich, Joh. Hub. Wilh. Max Forsbach, kath. Confession, auf dem Rittergute Rott im Siegkreise. Nachdem ich die nöthige Vorbildung erlangt hatte, besuchte ich zuerst die Progymnasien in Linz a. R. und Siegburg, sodann das Gymnasium in Warendorf, welches ich im Herbste 1875 mit dem Zeugniss der Reife verliess.

Darauf widmete ich mich zuerst der Landwirthschaft, liess mich aber im April 1876 von dem damaligen Decane, Herrn Professor Dr. Binz in das Album der medicinischen Facultät zu Bonn eintragen. In Folge des Todes meines Vaters im Jahre 1878 erlitt mein Studium eine längere Unterbrechung und vielfache Störungen. Im Sommersemester 1878 machte ich das Tentamen physicum. In den folgenden Semestern besuchte ich die verschiedenen Kliniken als Auscultant und Practicant. Am 24. März 1883 beendete ich das medicinische Staatsexamen. Das Examen rigorosum machte ich am 13. Juli dieses Jahres.

Meine academischen Lehrer waren die Herren Professoren und Docenten: Binz, Burger, Busch, Clausius, Doutrelepont, Finkler, v. Hanstein, Kekulé, Koester, Kocks, v. Leydig, Madelung, Nasse, Nussbaum, Obernier, Pflüger, Rühle, Saemisch, v. La Valette St. George, Veit, Wolffberg, Zuntz.

Allen diesen meinen hochverehrten Herren Lehrern spreche ich hiermit öffentlich meinen Dank aus.

Zu ganz besonderem Danke fühle ich mich jedoch dem, der Wissenschaft leider allzufrüh entrissenen Herrn Geheimrath Professor Dr. Busch verpflichtet, durch dessen Güte ich ein Jahr lang die Stelle als Unterarzt an der hiesigen chirurgischen Klinik bekleidete.

Thesen.

1. Die Ausscheidung des Hämoglobins bei der Hämoglobinurie geschieht durch die Glomeruli.
2. Die Injection einer Jodlösung zu therapeutischen Zwecken ist keineswegs ungefährlich.
3. Die Laparotomie ist unter Umständen als diagnostisches Hülfsmittel erlaubt.

Opponenten:

Dr. med. P. Feld, pract. Arzt.
Dr. med. J. P. Breidenbend, pract. Arzt.
Dr. med. R. Lenzmann, pract. Arzt.